TRATAMIENTO DE LA HISTIOCITOSIS A CELULAS DE LANGERHANS

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

Eva Svarch.Prof. consultante, Doctora en Ciencias Médicas, Investigadora titular 1
Dres. Marta Longchong 2, Alejandro González 1, Renó 3, Raquel Fernández 2, Patricia Corona 3.

1. Instituto de Hematología e inmunología, 2. Hospital Juan M. Márquez, 3. Instituto de oncología y radiobiología

III – ANTECEDENTES

1- Las histiocitosis son enfermedades del sistema histiofagocítico que se presentan más frecuentemente en el niño

La clasificación actual las divide en:1) De comportamiento biológico variable y 2) Malignas. Entre las primeras se encuentran las relacionadas con las células dendríticas y las relacionadas con el macrófago. Las más importantes para el pediatra son las histiocitosis a células de Langerhans (HCL) que se encuentran entre las de comportamiento biológico variable. (1) Conocidas como histiocitosis X (granuloma eosinófilo, enfermedad de Letterer Siwe y enfermedad de Hans Schuller Christian) tienen un espectro clínico muy variable desde una lesión osteolítica que cura espontáneamente hasta una en enfermedad semejante a la leucemia. También ocurre que una lesión única puede evolucionar a una forma diseminada o hacia la cronicidad. Puede presentarse a cualquier edad. Pero sobre todo entre 1 y 3 años y es ligeramente mas frecuente en varones (2). Su incidencia es de 0.54 / 100.000 niños entre 1 y 15 años (3). La etiología es desconocida.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en la variedad multisistémica son: fiebre, pérdida de peso, toma del estado general, hepatoesplenomegalia, adenopatías, dermatitis seborreica, y lesiones óseas. Todos los órganos pueden estar afectados. Es frecuente la presencia de anemia y manifestaciones hemorrágicas. Una manifestación frecuente es la diabetes insípida que puede ocurrir en períodos avanzados de la evolución o como secuela.

Los hallazgos histológicos son uniformes en todas las variedades; el mas característico es la presencia de la célula de Langerhans en un contexto semejante al de la inflamación con neutrófilos, eosinófilos, linfocitos e histiocitos multinucleados gigantes (4)

Para el diagnóstico probable es necesario además del cuadro clínico e histológico la positividad de por lo menos dos de los siguientes marcadores : ATPasa, lectina del maní, proteína S-100 y α D manosidasa y para el definitivo la positividad del CD1a y la presencia de los gránulos de Birbeck en la microscopía electrónica (1).

El tratamiento depende de la extensión del proceso. En la enfermedad multisistémica aguda (Letterer Siwe) es útil la quimioterapia. El tratamiento que más se utiliza en la actualidad es el que recomienda la Sociedad Internacional del Histiocito (6)
La histiocitosis es una enfermedad rara, ningún servicio de oncohematología aislado puede reunir un número suficiente de pacientes en un tiempo razonable como para sacar conclusiones válidas desde el punto de vista estadístico. Hasta el momento actual no existía un tratamiento uniforme en todo el país. Los resultados del protocolo de la Sociedad Internacional son buenos. Por todas estas razones se decide adoptarlo y realizar las coordinaciones necesarias para que se ponga en práctica en todo el país.

IV OBJETIVOS

1-Generales
Realizar el tratamiento de los niños con enfermedad multisistémica severa con compromiso de por lo menos uno de los siguientes órganos: sistema hematopoyético, hígado, pulmones o bazo.
2-Específicos
Evaluación de la respuesta a las diferentes ramas del protocolo la rapidez de la misma y su duración
Evaluación de los fracasos o recaídas
Análisis de la toxicidad del tratamiento
Incidencia y tipo de secuelas

3- Hipótesis de trabajo
La forma multisistémica de la histiocitosis tiene una alta mortalidad. Los resultados de diferentes tratamientos son variables y su evaluación muy difícil por tratarse de una enfermedad rara. El utilizar un protocolo, moderno, de eficacia probada común a muchos países desarrollados será útil para nuestros pacientes y podrá aportar al conocimiento científico demostrando que es posible su realización en Cuba con los mismos resultados a los que se obtienen en esos países.

V MATERIAL Y METODOS
1 – Población en estudio
Todos los niños con HCL multisistémica severa que se diagnostiquen en el Instituto de Hematología e Inmunología, en el Hospital Juan M. Márquez y en el Instituto de Oncología y Radiobiobiología, Hospital José L Miranda de Santa Clara y Pepe Portilla de Pinar del Río en el primer año de puesta en práctica del protocolo y posteriormente en todo el país. El número de pacientes debe ser de 15 por año aproximadamente
2 - Los criterios diagnósticos serán: un cuadro clínico compatible, lesiones histológicas características y la presencia de uno de los siguientes marcadores : ATPasa, proteína S-100 o α-D-manosidasa..Para el diagnóstico de certeza se requieren el CD 1a y la presencia de gránulos de Birbeck en la microscopía electrónica

3 - Se incluirán todos los pacientes con enfermedad multisistémica, menores de 18 años sin tratamiento previo.
4 – Los pacientes incluidos deberán ser diagnosticados en los hospitales antes mencionados.
5 – Los datos se recogerán en una planilla diseñada al efecto.
6 - Los exámenes de laboratorio serán: hemograma completo, bilirrubina, timol, ALT, proteínas totales, albúmina, coagulograma con fibrinógeno, estudio radiológico de tórax y huesos largo, medulograma, osmolaridad de la orina después de una noche sin administración de líquidos. De acuerdo con el cuadro clínico puede ser necesario realizar: biopsia hepática, pruebas funcionales respiratorias, estudio radiológico con o sin biopsia de intestino delgado, resonancia magnética de cerebro y del eje hipotálamo hipofisario y radiografía de los maxilares.

TRATAMIENTO

Para el tratamiento los pacientes con enfermedad multisistémica se dividirán en
De bajo riesgo: pacientes>2 años, sin lesiones del sistema hematopoyético, hígado, pulmón o bazo.
De alto riesgo: pacientes < de 2 años o > 2 años con lesiones del sistema hematopoyético, hígado, pulmón o bazo.

RAMA A para pacientes de bajo riesgo:
Tratamiento inicial: prednisona (P) oral a 40 mg/m^2, por día en 3 dosis durante 4 semanas, disminuyendo en un período de 2 semanas
Vinblastina (VBL) 6 mg/m^2 IV. en bolo los días 1, 8, 15, 22, 29, y 36

Tratamiento de continuación
6 mercaptopurina (6 MP) oral a 50 mg/m^2 por día de la semana 6 a la 24.
Pulsos de prednisona a 40 mg/m^2 oral en 3 dosis días 1-5 de las semanas 9, 12, 15, 18, 21 y 24 y VBL a 6 mg/m^2 IV en bolo los días 1 de las semanas 9, 12, 15, 18, 21 y 24.

RAMA B para pacientes de riesgo alto
Tratamiento inicial: prednisona oral a 40 mg/m^2 por día en 3 dosis durante 4 semanas disminuyendo en un período de 2 semanas
VBL 6 mg/m^2 IV en bolo los dias 1, 8, 15, 22, 29, y 36.
VP-16 150 mg/m^2 en infusión de 60 minutos los días 1, 8, 15, 22, 29, y 36

Tratamiento de continuación:
6MP oral 50 mg/m^2 por día desde la semana 6 a la 24
Pulsos de prednisona 40 mg/m^2 por día en 3 dosis días 1-5 de las semanas 9, 12, 15, 18, 21 y 24 y VBL 6 mg/m^2 IV en bolo el día 1 de las semanas 9, 12, 15, 18, 21 y 24 seguida de VP-16 150 mg/m^2 en infusión de 60 minutos el día 1 de las semanas 9, 12, 15, 18, 21 y 24

Los pacientes con enfermedad localizada no recibirán tratamiento, solo observación o recibirán tratamiento local: cirugía, inyección de esteroides

intralesional o radioterapia. En el caso de que se trate de lesiones graves que puedan ocasionar la muerte o dejar secuelas graves como las lesiones del sistema nervioso central o una masa retro-orbitaria, el médico puede indicar una de las dos ramas del esquema de quimioterapia.

TOXICIDAD

VBL: neuropatía periférica, parestesias, disfagia, afonía, dolor óseo especialmente mandibular, constipación, íleo paralítico, convulsiones, coma, mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia), alopecia, secreción inadecuada de hormona antidiurética, si se produce extravasación dolor local y necrosis.

VP-16 (etopósido): mielosupresión, (leucopenia, trombocitopenia), hipotensión, Si se administra muy rápidamente, si esto ocurre se debe administrar en 1 hora alteraciones hepáticas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia, reacciones alérgicas y muy raramente en los pacientes con cáncer leucemia.

Prednisona: aumento del apetito, obesidad, inmunosupresión, miopatía, osteoporosis, necrosis aséptica, alteraciones psiquiátricas, cataratas, hipertensión, diabetes, déficit del crecimiento, amenorrea.

6MP: mielosupresión, disfunción hepática, mucositis.

MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO

Niños con menos de 10 Kg de peso: la VBL se calcula a 0.2 mg/kg

Toxicidad medular: No administrar VBL ni VP16 si hay $< 1 \times 10^9$ neutrófilos o $<100 \times 10^9$ plaquetas. Es preferible diferir la administración de los citostáticos a disminuir la dosis La pancitopenia inicial no es razón para reducir las dosis

Hepatotoxicidad: Si la ALT aumenta 5 veces o más sobre su valor normal se disminuye en un 50 % los citostáticos hasta que retorne a su valor normal.

Toxicidad gastrointestinal: El tratamiento se difiere si se produce mucositis o diarrea severa. Para la constipación se usarán laxantes, si esta es muy severa con íleo paralítico se reduce la dosis en un 25 – 50 %

Definición del estado de enfermedad

Enfermedad no activa: no evidencia de enfermedad, desaparición de todos los signos y síntomas.

Enfermedad activa: 1) en regresión sin aparición de nuevas lesiones 2) estable con persistencia de signos o síntomas sin aparición de nuevas lesiones 3) progresiva con signos y síntomas detectados inicialmente y / o la aparición de nuevas lesiones.

Definición de la respuesta al tratamiento

Hay tres categorías de respuesta: 1) Mejor: resolución completa, o regresión continua, 2) Intermedia : mixta que significa regresión de algunas lesiones con aparición de otras nuevas con o sin complicaciones y 3) Peor : progresión de la enfermedad.

Los datos se recogerán en la planilla que se adjunta.

Se confeccionará una base de datos para el posterior estudio estadístico.

BIOETICA

Se explicará a los padres las características de la enfermedad y del tratamiento y se pedirá su consentimiento para la realización del mismo.

BIBLIOGRAFIA

PLANILLA DE RECOLECCION DE DATOS

Hospital	Ciudad

Nombre del paciente	N^0 Historia clínica
Fecha de nacimiento	Sexo
Fecha de diagnóstico
Fiebre SI NO	Pérdida de peso SI NO
Poliuria SI NO	Polidipsia SI NO
Consanguinidad SI NO
Diagnóstico histopatológico	Positivo
Negativo
No realizado
Sitio de la biopsia	Fecha
Microscopía de luz
Gránulos de Birbeck
CD 1a
Otros

Sistemas comprometidos al diagnóstico

Huesos	Médula ósea	Hígado	Bazo

Ganglios	Tracto gastrointestinal	Pulmón	Hueso

Diabetes insípida	SNC	Piel	Oído

Otros

Examen físico

Hígado (cm)	Bazo (cm)	Otros

Exámenes complementarios

Médula ósea	Leucocitos (10^9 / l)	Plaquetas (10^9 / l)	Proteínas totales (gr / l)	Bilirrubina (mmol / l	Fibrinógeno (gr / l)	T de protrombina (seg)
Hb (gr / dl)	Reticulocitos (%)	Fosfatasa alcalina (UI / l)	Albúmina (gr / l)	ALT (UI / l)	TPT kaolin (seg.)	

Bibliografía:

1. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Aricó M, et al. A contemporary clasification of histiocytic disorders of childhood. Med Pediatr Oncol 1997;29:157-66.
2. Favara BE. Langerhans cell histiocytosis: pathobiology and pathogenesis. Semin Oncol 1991;18:3-7.
3. The French Langerhans cell histiocytosis study group: 348 cases observed between 1983 and 1993. Arch Dis Child 1996;75:17-24
4. Catersen H, Ornvold K. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis in children in Denmark 1975-1984. Med Pediatr Oncol 1993;21:387-8.
5. Beverley PCL, Abbas AK. The scientific challenge of Langerhans cell histiocytosis. Br J Cancer 1994;70:561-3.
6. Chu T, Jaffe R. The normal Langerhans cell and the LCH cell. Br J Cancer 1994;70:4-10.
7. Graaf J, Rienk Y, Tamminga J, Kamps WA, Timens W. Expression of cellular adhesion molecules in Langerhans cell histiocytosis and normal Langerhans cell. Am J Pathol 1995;147:1161-71.
8. Kannouraris G, Abbas A. The role of citokines in the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. Br J Cancer 1994;70:s37-40.
9. Willman C, Busque L, Griffith B. Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X). A clonal proliferation disease. N Eng J Med 1994;331:154-60.
10. Schmitz L, Favara BE. Nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 1998;12:221-46.
11. Favara BE, Jaffe R. Pathology of Langerhans cell histiocytes. Hematol Oncol Clin North Am 1987;1:75-97.
12. Histiocyte Society Writing Group. Histiocytosis syndrome in children. Lancet 1987;1:208-9.
13. Thomas C, Donnadieu J, Emile JF, Brouse N. Groupe dÉtude sur l´Histiocytosis lanhergansienne de la Societé d´Hematologie et d´Inmunologie Pediatriques. Arch Pediatr 1996;3:63-9.